

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatainak diagnosztikája és kezelése

Készítette: Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai a különböző eredetű hormonok nem kontrollált termelődése révén sokrétű klinikai képet okozhatnak. E tumorok a klinikai tünetcsoport megjelenése szempontjából két csoportba sorolhatók:

- Működő, aktív daganatokról van szó akkor, ha a hormon fokozott felszabadulásával összefüggően klinikai eltérések is megjelennek.
- Nem működő, nem aktív a tumor abban az esetben, ha a hormontermelésre utaló klinikai tünetek hiányoznak, bár a hasnyálmirigyben az endokrin daganat jellegzetes szövettani szerkezete felismerhető.

Nem működő tumorok esetében feltételezhető, hogy a típusos morfológiai jegyek ellenére nem termelődik jelentős mennyiségű hormon, és nem alakul ki jól azonosítható endokrin tünetcsoport. Ezek a daganatok éppen a klinikai tünetek hiánya miatt általában csak később ismerhetők fel. A figyelmet a tumor jelenlétére a növekvő térfoglalással összefüggő jelek, áttét vagy a környezetébe történő infiltráció következményei hívhatják fel.

A működő daganatok viszont a jelentős hormonfelszabadulás hatására kialakuló endokrin szindrómáról könnyen felfedezhetők.

A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak jellegzetességeit a 1. táblázat foglalja össze.

2. A betegség leírása

2.1. Érintett szervrendszer(ek)

Patológia

- A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai hám eredetű tumorok. Ezek a tumorok olyan peptideket is szecernálhatnak, amelyeket a felnőtt szabályos pancreas már nem termel.
- Immuncitokémiai módszerekkel bizonyítható, hogy a hasnyálmirigy endokrin tumorai különféle hormonokat tartalmaznak, olyanokat is, amelyekkel összefüggő klinikai tünet nem jelenik meg.
- Nem tisztázott, hogy többféle hormon immunkémiai jelenléte ellenére milyen szabályozás vezet a csak egyetlen hormonnal összefüggő klinikai kép megjelenéséhez, illetve a nem működő daganatok esetén a teljes endokrin tünetmentességhez.
- A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorai lassan növekvő daganatok. A betegek életkilátásait általában a daganat nagysága határozza meg. A daganat nagysága (>2 cm), a proliferációs ráta (>2%), valamint az érinvázio jelenléte szintén befolyásolják a tumor prognózisát. Malignus daganatok elsőként a környező nyirokcsomókba és a májba adnak áttétet. A csontokban a betegség késői szakaszában jelenik csak meg, a tüdő- és az agyi metasztázis pedig igen ritka.

- A daganat lassú progressziója, a jellegzetes jegyek hiánya, a hisztológiai vizsgálat korlátozott értéke miatt a jó- és a rosszindulatú tumorok elkülönítése sok esetben csak a beteg hosszú távú megfigyelésével szerzett adatok alapján lehetséges.
- A GEP tumorok jóindulatú, bizonytalan viselkedésű (ezek jóindulatúak maradnak és/vagy kis malignitásúakká válhatnak), kis és nagy malignitású daganatokra oszthatók fel.
- Az osztályozás a szöveti differenciáltság, a méret, a környező szövetekre való ráterjedés, illetve az érbetörés alapján történik.
- Immunhisztokémiai markerek: chromogranin, synaptophysin. Malignitasra utalhat a több mint 5 mitotikus alak/10 HPF, a Ki-67 (>2%). A különböző onkogenetikai károsodásoknak a jelentősége azonban még nem bizonyított kellőképpen.
- Elektronmikroszkópos vizsgálattal a sejtek endokrin differenciációjára utaló dense core szekréciós granulomok általában kimutathatók.
- A klinikai tünetekkel is járó hormonális aktivitás nem korrelál a daganat méretével.
- A hisztopatológiai elkülönítő diagnózisban a következők jönnek szóba: a szolid és papillaris neoplasia, az acináris sejtes karcinóma, a lokalizált szigethyperplasia és a szigetek kiterjedt felszaporodása (nesidioblastosis és krónikus pancreatitis). A vegyes endokrin-exokrin daganatokat el kell különítenünk a valódi neuroendokrin tumoroktól, azok viselkedését ugyanis az exokrin komponens határozza meg.

3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon/Jellemző életkor, nem

- A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatainak epidemiológiáját tekintve két betegcsoport különíthető el: a sporadikusan kialakuló tumor és az autoszomális, dominánsan öröklődő forma, amely a multiplex endokrin neoplasia (MEN-1 típus) szindróma részeként jelenik meg.
- A sporadikus endokrin daganat a 4. és 5. életévtizedben a leggyakoribb, leírtak azonban már gyermek- és időskorban kialakuló tumort is. A betegek szociális és gazdasági környezete, etnikuma nem befolyásolja a tumor gyakoriságát, a nemek között azonban van különbség, nőknél ugyanis gyakrabban észlelhető. A daganatok általában szoliterek, de előfordul multiplex tumor is, különösen a gastrinomák esetében.
- A multiplex endokrin neoplasia szindróma tüneteként a hasnyálmirigy megjelenő neuroendokrin daganata azonban többnyire multiplex lokalizációjú, jellemzően gyermekkorban, illetve korai felnőttkorban jelenik meg mindkét nemnél, azonos arányban. A MEN-1 szindróma a hasnyálmirigy-érintettséggel nem összefüggő egyéb endokrin eltérésekkel jelentkezik. A GEP tumorok gyakoriságáról a szemléltető adatokat az 2. táblázat foglalja össze.

	Prevalencia (1 millió lakosra)	Incidencia (1 millió lakosra/év)
Karcinoid	2–10	2–5
Insulinoma	0,4–0,9	nem ismert

Gastrinoma	0,1–0,4	nem ismert
VIPoma	0,1	nem ismert
Egyéb	0,2	nem ismert
<p>Glycagonoma 1946 óta ismert, eddig 100 esetet jelentettek Somatostatinoma 1977 óta ismert, eddig 48 eset (pancreas/bél=27/21) GRFoma 1982 óta ismert, eddig 4 eset</p>		

II. Diagnózis

1. Laboratóriumi vizsgálatok

A pancreas endokrin daganatok hormontermelésének általános jellemzői

- A daganatok egy időben többféle hormont termelhetnek, de a klinikai tüneteket legtöbbször egyféle hormon domináló túlermelése határozza meg.
- Az immunoassay segítségével meghatározott plazmahormonszintek nem minden esetben tükrözik a biológiai aktivitást.

A laboratóriumi diagnosztika módszerei

- Metabolikus eltérések kimutatása (vércukor, szérumnátrium, -kálium, -kalcium, sav-bázis).
- Hormontúlermelés kimutatása (immunoassay módszerekkel):
 - Szérum/vizelet bazális hormon koncentrációjának meghatározása.
 - Provokációs tesztek:
 - insulinoma: 72 órás éhezési teszt (nagy specificitás és szenzitivitás);
 - gastrinoma: kalciuminfúziós teszt, szekretinteszt (kis specificitás és szenzitivitás);
 - somatostatinoma (kalciuminfúziós teszt, pentagasztrinteszt [pontosságuk nem ismert]).

A pancreas endokrin daganatok diagnózisához a legnagyobb forgalmú hazai centrumokban általában hozzáférhető vizsgálatok

- Inzulin, C-peptid; chromogranin; kalcitonin, PTHrP; gasztrin; neuronspecifikus enoláz; ACTH; VIP 5-H1AA; GH, IGF-I (számos hormonvizsgálat hozzáférhetőségét a daganattípus igen ritka előfordulása hátráltatja, pl. glycagonoma, somatostatinoma).

Hormonvizsgálatok klinikai alkalmazásának módszerei neuroendokrin daganat gyanújakor

- Célzott meghatározás:
 - a klinikai tünetektől függően célzott vizsgálat néhány hormon meghatározásával.
- Extenzív meghatározás:
 - a klinikai tünetektől függetlenül sokféle hormon meghatározása (pl. GEP-profil: VIP, gasztrin, kalcitonin, szomatostatin, PP, motilin, GIP, PHM, neurotensin, glükagon, inzulin, chromogranin, NSE);

hátránya: nagyon költséges.

A hormonvizsgálatok értékelését zavaró tényezők

- Gyógyszerek:
 - savszekréció-gátlók: gasztrin ↑
 - aszpirin, acetaminophen: 5-HIAA ↑
 - laxativum: PP ↑, VIP ↑
 - androgének: glükagon ↑
- Társuló betegségek és kóros állapotok:
 - súlyos infekció, diabetes mellitus, éhezés, hypoglykaemia: glükagon ↑
 - familiáris hyperglykaemia: glükagon ↑
 - pancreatitis: PP ↑
 - vagotomia: gasztrin ↑
 - veseelégtelenség: PP ↑, gasztrin ↑, glükagon ↑
- Vérvétel/vizeletgyűjtés körülményei (lebomlás, proteolízis megelőzése szükséges).

2. Képképző vizsgálatok

- *A nem funkcionáló* tumorok általában nagyobb méretűek. Előfordulhat centrális cystosus degeneráció, nekrosis, 20%-uk meszesedést tartalmaz, főleg a periférián hipervascularis területek ábrázolódnak.
- Fontos az elkülönítésük a pancreas egyéb térfoglaló folyamataitól, mint például a ductalis adenocarcinoma, microcystás adenoma, metasztatikus tumor, szolid és papillaris neoplasia, szarkóma, lymphoma.
- Mind a funkcionáló, mind a nem funkcionáló tumorok esetén a képképző módszerek fontos feladata a staging.
- *A funkcionáló tumorok* esetén a gasztroenterológus állítja fel a diagnózist, a radiológus feladata a tumorok helyének meghatározása. A tumorok helyének meghatározásához és karakterizálásához számos képképző technika áll rendelkezésre.
- A funkcionális tumorok leggyakoribb fajtája az insulinoma. A gastrinoma tipikusan kicsi, esetleg csupán néhány mm-es, homogén képlet, ezért a kimutatása sokszor igen nehéz. Még nehezebb a lokalizálás extrapancreaticus és multiplex folyamat esetén.
- *A hasi ultrahangvizsgálat*, mely az első képképző módszer a hazai viszonyok között, kicsi tumorok esetén kis diagnosztikai pontosságú (25–60%), szenzitivitása insulinomák esetén 20–75%, gastrinomáknál 20–30%.
- *Az endoszkópos ultrahang* különösen a kis tumoroknál hasznos, szenzitivitása jelentős, 77–94%, specificitása 90% feletti. A pancreasfarokban elhelyezkedő tumoroknál azonban 38%-ra csökken a szenzitivitása.
- *A CT (spirál) detekciós rátája* insulinomák és gastrinomák esetén 30–75%. Jellegzetes kontraszthalmozást mutatnak a korai artériás fázisban.
- *Az MRI* fontos kiegészítő információkat ad a tumorok jellemzéséhez. Kontrasztanyag alkalmazásával a tumorvascularisatio a májmetasztázisok kimutatásában érzékenyebb a CT-nél. A kicsi, 2 cm alatti tumorok esetén a szenzitivitása 85%, specificitása 100%.
- A képképző eljárással vezérelt *vékonytű- aspirációs citológia* már preoperatív szakban lehetővé teszi a pontos diagnózist.
- A vizsgálati algoritmusban a hasi ultrahang alapvizsgálatnak tekinthető. Ezt követi

általában a CT, illetve az endoszkópos ultrahang, amely a CT-negatív tumor kimutatására különösen javasolt.

- A nemzetközi ajánlások klinikai gyanú esetén jelentős szenzitivitása miatt az MRI-t javasolják az első képalkotó módszernek, illetve negatív vagy nem egyértelmű CT után. A jelentős szenzitivitás azonban csak a legkorszerűbb készülékekkel és technikákkal érhető el. A hormon fokozott termelődésének bizonyítása után a nemzetközi ajánlások az elsők között említik az octreotid szcintigráfiát.

3. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok

- Az *intraoperatív ultrahang* minden egyéb preoperatív módszernél érzékenyebb, 75–100%. Az intrapancreaticus góccok kimutatásában a legpontosabb.
- Az *octreotid szcintigráfiát* a szomatosztatinreceptorokkal bíró tumorok kimutatására és metasztázisok keresésére alkalmazzák. Szenzitivitása 95% feletti, főleg metasztatikus folyamat esetén.
- A *hagyományos angiográfiás* módszerek újabban háttérbe szorultak, terjedőben van a szelektív arteriális stimulációs teszt (SAST) alkalmazása, melynek során hormonválasztást serkentő szert adnak, majd meghatározzák a hormon koncentrációját. Minimálisan invazív, érzékeny módszer, találati biztonsága 90%, szenzitivitása 77–94%.
- A SAST kicsi tumorok kimutatására alkalmas, egyéb képalkotó módszerek negativitása vagy bizonytalansága esetén használható. Több módszer együttes elvégzésével a találati biztonság javul, azonban a költségek is nőnek. Ha a preoperatív radiológiai vizsgálatok negatívak, a klinikai kép viszont egyértelmű, az intraoperatív ultrahangvizsgálat segít a tumor és egyéb járulékos góccok kimutatásában.

III. Kezelés

A) NEM GYÓGYSZERES KEZELÉS

–

B) GYÓGYSZERES KEZELÉS

Ajánlott gyógyszeres kezelés

- A neuroendokrin tumorok kezelésében a tumor sebészi eltávolítása a cél. A konzervatív kezelési mód a sebészi eljárás sikertelensége, valamint a metasztatizáló daganat esetén indokolt. Mivel e tumorok többnyire lassan nőnek, a betegség prognózisát elsősorban nem a daganat kiterjedtsége, hanem a metasztatizáló képesség, valamint a termelt hormon szövet- és szervkárosító hatása szabja meg.
- Aktív, funkcionáló tumorok esetén a nem sebészi, palliatív kezelés célja ennek megfelelően e hormonhatások mérséklése, a tumorsejtszám csökkenése (arteria hepatica embolisatio, kemoterápia) vagy a hormon szekréciónak és hatásának gátlása (szomatosztatinanalógok, interferon és egyéb, hormonspecifikus gátlószerek) révén.
- Mivel a kemoterápia hatásossága, jöllehet tumortípusok szerint változó, általában csekély, a szomatosztatinanalóg octreotid vált a palliatív kezelés legfontosabb eszközévé.
- Az octreotid a tumor által termelt hormon szekréciónak gátlása révén a

somatostatinoma kivételével valamennyi funkcionáló neuroendokrin daganat és karcinoid szindróma esetén hatásosnak bizonyult.

- Ha a tumor szomatostatinreceptorral rendelkezik (az esetek 80%-a), az octreotid azon kívül, hogy elfogadható életminőséget biztosító, tartós tüneti terápiát tesz lehetővé, a következményes szervi elváltozások kifejlődésének lassítása révén jelentősen javítja a betegség prognózisát is. A hosszú hatású depókészítmény alkalmazásával a kezelés a betegek számára jól tolerálható.
- Ha a tumor hormonális aktivitása nem bizonyítható, de a tumor morfológiai jelei egyértelműek és szomatostatinreceptor is kimutatható, octreotid adása indokolt a daganat növekedésének és az áttétképzésnek a befolyásolására.

A funkcionális aktív tumorok konzervatív kezelési lehetőségei

- Insulinoma
 - diéta (többszöri étkezés, lassan felszívódó szénhidrátot tartalmazó étrend);
 - streptozotocin és doxorubicin/5-fluorouracil;
 - octreotid (50%-ban hatásos);
 - diazoxid.
- Gastrinoma
 - protonpumpagátló szerek.
- VIPoma
 - folyadék- és elektrolitpótlás;
 - streptozotocin és 5-fluorouracil/doxorubicin;
 - octreotid;
 - cink (csak a bőrtüneteket befolyásolja).
- GRFoma
 - octreotid.
- Karcinoid szindróma
 - octreotid;
 - interferon;
 - a. hepatica chemoembolisatio (doxorubicin-iopamidol) széles spektrumú antibiotikum- és octreotidvédelemben.

C) SEBÉSZETI KEZELÉS

Műtét

- A pancreasban vagy annak környezetében elhelyezkedő neuroendokrin tumorok esetében az explorációkor a pancreas gondos mobilizálásán és áttapintásán kívül alapvetően az intraoperatív diagnosztikus háttérrel végezhető.
- A pancreas műtétei enucleatiót, proximális vagy distális pancreasreszekciót egyaránt jelenthetnek.
- A műtét típusát a tumor nagysága, elhelyezkedése befolyásolja. A reszekciós felszín ellátását a Wirsung-vezetékhez való viszony határozza meg, amely a különböző drenázműtéteket (pancreaticogastrostomia, pancreaticojejunostomia) vagy a reszekciós felszín polysorb kapocssorral való zárását is jelentheti.
- Felszínes enucleatiókor direkt, a pancreasfisztula kialakulását a profilaktikus octreotid és a parenterális táplálás akadályozhatja meg.

- A pancreason kívüli tumor esetében szükséges a peripancreaticus régiók, a duodenumfal gondos átvizsgálása. Az utóbbinál az endoszkópos transzillumináció igen határos segítséget nyújt.
- Karcinoid tumor esetében a tumor radikális eltávolítása egyet jelent a különböző kiterjedésű reszekcióval, mely invazív, malignus jelek esetében akár a radikális, szubtotális reszekciót is magában foglalja.
- A neuroendokrin tumorok malignus formái távoli, főleg májmetasztázist okoznak. A műtétkor ezek eltávolítására is törekednünk kell, hisz az endokrin tumorok esetében a tumormennyiség megkisebbitése a későbbi adjuváns (citosztatikum, octreotid) kezelés sikerességét befolyásolja.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

VII. Melléklet

1. táblázat A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatainak klinikai tünetei

Szindróma	Hormon	Malignitas	Fő lokalizáció	Klinikai tünetek
Insulinoma	Inzulin	5–15%	Pancreas	Hypoglykaemia, neuroglycopenia
Gastrinoma	Gasztrin	40–60%	Pancreas (30–60%) duodenum (30–40%) egyéb (10–20%)	Multiplex fekélyek
VIPoma, WDHA pancreascholera	VIP	80%	Pancreas (90%)	Vízszerű hasmenés, hypokalaemia
Glycagonoma	Glükagon	50–80%	Pancreas	Migráló erythema, anémia, glükózintolerancia
Somatostatinoma	Szomatosztatin	80–90%	Pancreas (60%) vékonybél (40%)	Epekő, hasmenés, steatorrhoea
GRFoma	Growth hormone releasing factor		Pancreas (30%) tüdő (55%) vékonybél (10%) egyéb (5%)	Acromegalia
ACTHoma (pancreas)	ACTH	90–100%	Pancreas	Térfoglalás, ectopiás ACTH- szindróma
PPoma/nem aktív pancreas endokrin tumor	PP/nincs	>60%	Pancreas	Térfoglalás

Egyéb megjegyzések

Magyarországon 1999 óta az Országos Gastro-Entero-Pancreaticus (GEP) Tumor Regiszter nyilvántartja a bejelentett GEP tumor eseteket.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.